

Sepsa – patogeneza, klinička slika i liječenje

prof. dr. sc. Bruno Baršić, Vladimir Krajinović, dr. med.

Zavod za neuroinfektologiju i Centar za intenzivnu medicinu Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

Sepsa je klinički sindrom uzrokovan prodorom bakterija ili njihovih toksina u krvotok. Sumnja na sepsu postavlja se na temelju nazočnosti vrućice ili hipotermije, tahikardije, tahipneje, leukocitoze ili leukopenije. Smrtnost bolesnika sa sepsom je 20-60%. Patofiziologija sepse je složena i posljedica je djelovanja bakterijskih produkata i otpuštanja citokina. Kod septičkog bolesnika cilj je dokazati etiologiju bolesti, patogenezu, proširenost infekcije, oštećenje organskih sustava, te odrediti težinu bolesti. Na temelju anamneze, kliničkog pregleda i osnovnih laboratorijskih pretraga određuje se predmnijevana patogeneza infekcije te predmnijevana etiologija i počinje liječenje. Antimikrobno liječenje od presudne je važnosti za ishod bolesti, ali i prateća suportivna terapija i njega. U posljednje vrijeme korisnom se pokazala primjena rekombinantnog aktiviranog proteina C

Sepsa je generalizirana upalna reakcija koja nastaje kao posljedica prodora bakterija (ili gljivica) ili njihovih toksina (sastojaka staničnog zida) u krvotok i posljedičnog općeg upalnog odgovora kao rezultat stvaranja raznih citokina i interleukina. Pojam sepsa je klinički pojam koji se koristi za opis bolesnika sa simptomatskom bakteriemijom s ili bez disfunkcije organa. Bakteriemijskom se označava nazočnost bakterija u krvi koja je dokazana pozitivnim hemokulturama.

Sepsa nastaje kao rezultat interakcije između mikroorganizma sa svojim čimbenicima virulencije i obrambenog sustava domaćina. Osnovne kliničke manifestacije sepse vrlo su nespecifične. To su vrućica ili hipotermija, tahikardija, tahipneja te leukocitoza ili leukopenija uz pojavu mladih oblika neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici.

Postavljanje dijagnoze sepse tek je prvi korak u obradi bolesnika. Potpuno sagledavanje septičkog bolesnika traži odgovore na sljedeća pitanja:

- koji su rizični čimbenici za nastanak sepse nazočni u oboljelog?
- koji je uzročnik doveo do septičkog stanja?
- koje je mjesto ulaska mikroorganizma u organizam (primarno žarište), i proširenost infekcije na druge organe (sekundarna žarišta)?
- kakva je težina bolesti, s obzirom na nazočnost znakova oštećenja funkcije pojedinih organskih sustava (teška sepsa) ili poremećaja cirkulacije (hipotenzije odnosno šoka)?

Premda se sepsa najčešće povezuje s teškim bakterijskim infekcijama, kliničku sliku sepse uzrokuju i sustavne gljivične infekcije, fulminantne parazitarne bolesti, milijarna tuberkuloza. Generalizirana virusna infekcija novorođenčeta također daje kliničku sliku teške sepse, kao i neke druge virusne infekcije.

Epidemiologija

Sepsa se javlja u svim životnim razdobljima. Češća je u novorođenčadi i staraca. Muškarci obolijevaju nešto češće od žena. Čest je uzrok morbiditeta i mortaliteta širom svijeta. Smrtnost sepse ovisi o kliničkoj slici, osobito s obzirom na zahvaćenost pojedinih organskih sustava, hemodinamskim poremećajima, patogenezi, ali i o etiologiji bolesti. Loši prognostički znakovi su veći broj zahvaćenih organskih sustava, hipotermija, leukopenija, šok, diseminirana intravaskularna koagulacija te imunokompromitiranost bolesnika.

Teška sepsa se pojavljuje u oko 10% bolesnika liječenih u jedinici intenzivne medicine.^{1,2} Povezana je s 28-dnevnim mortalitetom koji iznosi između 20%³ i 55%.¹ Predisponirajući čimbenici za nastanak teške sepse su starija dob, imunosupresija i imunodeficijencija (uključujući imunosuprimirane bolesnike nakon transplantacije organa, bolesnike s malignim tumorima, bolesnike s HIV-bolešću).⁴

Etiologija i klasifikacija

S obzirom na ulazno mjesto, sepse se dijele na **primarne**, kod kojih je ulazno mjesto nepoznato ili smješteno intravaskularno, i **sekundarne**, kod kojih postoji uočljivo infektivno žarište iz kojeg je najvjerojatnije došlo do prodora bakterija u krv (infekcije mokraćnih putova, npr. pijelonefritis ili akutni prostatitis mogu za posljedicu imati urosepsu).

S obzirom na mjesto akviriranja sepse, mogu se podijeliti u **domicilne** (izvanbolničke) i **bolničke sepse**. Enterobakterije su uzročnici oko trećine sepse akviriranih izvan bolnica. Među njima daleko najveći broj uzrokuje *Escherichia coli*. Sepsa izazvana ovim uzročnikom najčešće je sekundarna. Nastaje kao posljedica infekcija mokraćnih putova (u oko 60% bolesnika), žučnih vodova (oko 15% bolesnika) ili intestinalnih infekcija, npr. divertikulitisa (oko 7% bolesnika). U oko 8% bolesnika ulazno je mjesto nepoznato. Od ostalih uzročnika najčešći su *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, a u djece *Neisseria meningitidis* i *Haemophilus influenzae*. U posljednje vrijeme raste učestalost gram-pozitivnih sepse i u izvanbolničkoj sredini. Kod **bolničkih sepsi**, udio gram negativnih bakterija (enterobakterija i pseudomonasa) kao uzročnika intrahospitalnih sepse znatno je veći. One su uzročnici 50-70% sepse u hospitaliziranih bolesnika. U posljednje vrijeme sve više ih potiskuju koagulaza-negativni, najčešće meticilin-rezistentni stafilokoki te kandida. Javljaju se kao uzročnici sepse nakon određenih kirurških zahvata, zatim u bolesnika s teškim kroničnim ili malignim bolestima, često u terminalnoj fazi bolesti pa je tako sepsa i glavni neposredni uzrok smrti u tih bolesnika. Tako je npr. pseudomonas glavni uzročnik sepse u bolesnika s karcinomom, akutnom mijeloičnom leukemijom ili nakon opsežnih opekлина, a posebno su ugroženi bolesnici s neutropenijom.

Sepsa i septički šok mogu biti uzrokovani direktnim ulaskom mikroorganizama u krvotok putem intravenske infuzije (npr. intravenski put, centralni venski kateteri). Osim toga, sepsa može nas-

Tablica 1. Najčešća etiologija sepse kod određenih predilekcijskih stanja

Asplenija
Inkapsulirane bakterije: <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Neutropenija
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., kvasnice (<i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> , <i>Mucor</i> spp.), <i>Staphylococcus aureus</i>
Ciroza jetre
<i>Vibrio</i> , <i>Yersinia</i> i <i>Salmonella</i> spp., ostale gram-negativne bakterije
Alkoholizam
<i>Klebsiella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i>
Diabetes mellitus
<i>Mucormycosis</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Escherichia coli</i>
Liječenje stanične imunosti
<i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i> i <i>Mycobacterium</i> spp., kvasnice

tati zbog perforacije ili rupture intraabdominalnih ili zdjelčnih organa. Može biti uzrokovana pneumokokom kod aspleničnog bolesnika. Meningokokcemija iz respiratornog trakta može također rezultirati sepsom s ili bez meningitisa.

Novorođenačka sepsa nastaje aspiracijom i gutanjem inficirane amnionske tekućine, nakon čega dolazi do diseminacije bakterija putem krvi. Razlikuje se rana i kasna novorođenačka sepsa. Rana novorođenačka sepsa obično je teška multisistemska bolest čiji se znakovi javljaju tijekom prvih 7 dana života, a povezana je s komplikacijama tijekom trudnoće i s visokom smrtnošću. Od gram-negativnih bakterija najčešći je uzročnik *Escherichia coli*, a ostali češći uzročnici novorođenačke sepse su *Streptococcus* grupe B, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus* i *Staphylococcus epidermidis*. Posljednja dva uzročnika javljaju se češće kao uzročnici bolničke sepse u jedinicama intenzivne medicine za novorođenčad.

Patogeneza

Patofiziologija sepse je složena i posljedica je djelovanja bakterijskih produkata i otpuštanja citokina. Citokini, koji su se ranije nazivali endotoksini, odgovorni su za klinički manifestne učinke bakterije-mije u bolesnika. Oštećenje plućne, jetrene ili bubrežne funkcije može biti posljedica ekscitativnog otpuštanja citokina tijekom septičkog procesa.

Da bi došlo do sepse, moraju biti zadovoljena dva osnovna preduvjeta. To su virulentnost uzročnika i oslabljena otpornost domaćina. Čimbenici koji sprječavaju nastanak sepse jesu integritet mehaničkih barijera kao što su koža, sluznice gastrointestinalnog i respiratornog trakta, prohodnost mokraćnih putova i crijeva. Ova zaštita narušena je u bolesnika s opeklinama, ranama, osoba koje uzimaju citostatike (podložnost nastanka ulceracija u gastrointestinalnom traktu), u bolesnika nakon kirurških zahvata, dijagnostičkih invazivnih zahvata, bolesnika s neoplazmama raznih organa, hipotenzivnih stanja. Pojedina predilekcijska stanja stvaraju predispoziciju za infekciju određenim mikroorganizmima (TABLICA 1).

Nakon ulaska u organizam bakterija, odnosno infekcija, može ostati lokalizirana, ili može izazvati opću upalnu reakciju svojim toksinima, enzimima, dijelovima strukture, osobito stanične stijenke. Druga je mogućnost generalizacija infekcije krvlju i stvaranje septičkih žarišta u raznim organima. Uz infekciju organa i nastanak septičkih žarišta (apscesa) u organima, mnogo češći uzrok oštećenja organa je opća upalna reakcija s promjenama u mikrocirkulaciji, hipoksičnim oštećenjima stanice te unutarstaničnim promjenama vezanim uz metabolizam stanice. U središtu je zbivanja stvaranje proupalnih citokina i interleukina, a osobito interleukina 1 i tumorskrotizirajućeg čimbenika. Stvaranje ovih čimbenika posljedica je interakcije između mikroorganizma i stanica makrofagno-monocitnog reda. Glavna oštećenja nastaju na sitnim krvnim žilama. Propalni citokini potiču stvaranje dušikova oksida (NO) koji dovodi do vazodilatacije sitnih krvnih žila, ali i dilatacije miokarda sa smanjenjem inotropne aktivnosti. Zbog toga dolazi do pada vaskularne

Tablica 2. Osnovni kriteriji sepse

Odrasli	Djeca
vrućica >38°C ili hipotermija <36°C	vrućica >38°C ili hipotermija <36°C
tahikardija >90-100/min	tahikardija >2 standardne devijacije od normale za dob
tahipneja >20/min ili hiperventilacija uz pCO ₂ <32 mmHg	tahipneja >2 standardne devijacije od normale za dob
leukociti >12x10 ⁹ /L ili <4x10 ⁹ /L ili >10% neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici	leukociti >12x10 ⁹ /L ili <4x10 ⁹ /L ili >10% neutrofila u diferencijalnoj krvnoj slici

Tablica 3. Pretrage koje je nužno učiniti kod septičnog bolesnika

• sedimentacija eritrocita
• kompletna krvna slika
• C-reaktivni protein
• glukoza
• elektroliti (natrij, kalij, kloridi)
• laktat u krvi
• acidobazni status
• bilirubin, aminotransferaze, alkalna fosfataza
• koagulogram uključujući razgradne produkte fibrina
• urea N, kreatinin
• elektroforeza
• kompletna pretraga mokraće
• lumbalna punkcija (u slučaju poremećaja svijesti)
• rendgenske pretrage pluća
• ultrazvuk trbuha
• ultrazvuk srca (u slučaju sumnje na endokarditis)
• EKG
Bakteriološke pretrage
• hemokulture aerobno i anaerobno
• kultura mokraće
• kultura likvora
• kultura materijala dobivenih iz eventualnih apscesa, kultura sputuma (kod pneumonije)

rezistencije i hipotenzije. Uz to dolazi do oštećenja endotela, stvaranja mikrotromba, promjene permeabilnosti kapilara i izlaska tekućine u intersticij. Osim tekućine, dolazi i do ekstravazacije neutrofila, njihove aktivnosti u smislu stvaranja slobodnih radikala kisika koji oštećuju stanice raznih tkiva. Zbog pada tlaka srčana frekvencija raste neproporcionalno porastu temperature, zbog dilatacije srca raste udarni i minutni volumen. Ovu hemodinamičku fazu nazivamo **hiperdinamičkom fazom sepse**. U kasnijem tijeku moguća supresija kontraktilnosti miokarda može postati toliko izražena da dođe do pada minutnog volumena i periferne vazokonstrikcije (**hipodinamička faza**), što je povezano s većom smrtnošću.

Klinička slika

Osnovni klinički simptomi i znakovi sepse su tresavica, vrućica, tahipneja i tahikardija. U TABlici 2 izneseni su osnovni znakovi sepse kod djece i odraslih bolesnika. Od navedenih fiksnih promjena još je važnija dinamika nalaza. Također su važni ostali klinički znakovi sepse (promjene na koži, znakovi disfunkcije organskih sustava).

Ubrzano disanje i hiperventilacija mogu biti prvi znakovi sepse, na što treba misliti osobito kod bolesnika s visokim rizikom od nastanka bolničke sepse. Osim vrućice, sepsa može biti praćena i hipotermijom (tjelesna temperatura niža od 36 °C), što je loš prognostički znak. Porastu temperature često prethode smetnje mikrocirkulacije koje se na koži manifestiraju lividitetom koljena, dojki, okrajina. Tijekom tresavice vrijednosti krvnog tlaka često jako porastu. U kasnijoj fazi septički je bolesnik adinamičan, blijed, mutna pogleda.

Opći simptomi i znakovi sepse su nespecifični. Treba tragati za znakovima koji će nas približiti etiologiji sepse. To se u prvom redu odnosi na traganje žarišnih infekcija. Po koži bolesnika mogu se naći razne eflorescencije. Eritrodermija se nađe npr. kod toksičnog šok-sindroma. Petehije i hemoragijske nekroze upućuju na DIK. *Ecthyma gangrenosum* vidala se kod pseudomonasne sepse. Radi se

o hemoragijskoj nekrozi okruženoj crvenilom koja nastaje kao posljedica invazije sitnih krvnih žila bakterijama. Kod stafilokokne sepsa nalaze se lividne makule na okrajinama (Janewayove lezije). One i Oslerovi čvorovi upućuju na prateći endokarditis.

Aktivno treba tragati za znakovima višestruke disfunkcije organa. Oštećenje funkcije dvaju i više organskih sustava bez osnovne žarišne infekcije (npr. meningitisa ili pneumonije) kriterij je za postavljanje dijagnoze višestruke disfunkcije organa. Često je već u ranoj fazi sepsa poremećena svijest, bolesnici postaju konfuzni i delirantni. Ovi simptomi upućuju na **septičku encefalopatiju**. U kasnoj fazi oštećenje bubrežne i jetrene funkcije može pridonijeti poremećajima svijesti. Težina septičke encefalopatije korelira s mortalitetom, bakteriemijskom, renalnom i jetrenom disfunkcijom. Glasgowski indeks kome koristan je za karakteriziranje septičke encefalopatije⁵

Ikterus tijekom sepsa može biti znak oštećenja jetrene funkcije, ali i hemolize koja kod nekih sepsa može biti jače izražena (npr. kod pneumokokne ili streptokokne sepsa).

Promjene na plućima mogu biti povezane s metastatskim lezijama, žarišnom infekcijom ili **akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS)**. Kod stafilokokne sepsa nađe se multifokalna pneumonija s apscediranjem i nastankom pneumotocela.

Srčana je akcija ubrzana, ali su tonovi tiši. Često se tijekom sepsa razvijaju znakovi zatajenja desne klijetke (nabrekne vene na vratu, povećanje jetre, edemi). Kod bolesnika sa šumovima na srcu treba postaviti sumnju na endokarditis i bolesnika tako shvatiti dok se on ne isključi ultrazvukom srca.

Hemoragijska dijeta koja se može manifestirati makrohematurijom, melenom zbog nastanka erozija ili stresnog ulkusa na želu-

Tablica 4. Liječenje sepsa kod odraslih

A) Domicilna sepsa			
1. Imunokompetentni bolesnici – Primarna sepsa			
Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna Terapija
	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> , enterobakterije, enterokoki	koamoksiklav ¹ 3 x 1.2 g iv. + gentamicin 1x 3-6 mg/kg iv. ili amikacin 3 x 5 mg/kg iv. ili ciprofloksacin 3 x 200 mg iv.	cefuroksim 3 x 1.5 g iv. ili ceftriakson 1 x 2.0 g iv.
teška sepsa i septični šok		koamoksiklav ¹ 3 x 1.2 g iv. + gentamicin 1x 7 mg/kg ili koamoksiklav 3 x 1.2 g iv. + ciprofloksacin 3 x 200 mg iv.	cefuroksim 3 x 1.5 g iv. + gentamicin 1x7 mg/kg ili cefuroksim 3 x 1.5 g iv. + ciprofloksacin 3 x 200 mg iv.
intra-abdominalno	enterobakterije, anaerobne bakterije	cefuroksim 3 x 1.5 g iv. + metronidazol 3 x 500 mg iv. ili koamoksiklav 3 x 1.2 g iv. + metronidazol 3 x 500 mg iv.	ciprofloksacin 3 x 200 mg iv. + klindamicin 3 x 600-900 mg iv. ili imipenem ili meropenem 2-3 x 1.0 g iv. ili gentamicin 1x 240 mg iv. + klindamicin 3 x 600-900 mg iv. ili piperacilin/tazobaktam 3 x 4.5 mg iv.
žučni putovi		cefoperazon 2-3 x 2.0 g iv. ± klindamicin 3 x 600 mg iv.	ceftriakson 1 x 2.0 g iv. + metronidazol 3 x 500 mg iv. ili ampicilin/sulbaktam 4 x 1.5-3 g iv.
mokraćni putovi	enterobakterije	koamoksiklav 3 x 1.2 g iv. ili ciprofloksacin 2-3 x 200 mg iv. ili cefuroksim 3 x 1.5 g iv.	ceftriakson 1 x 2.0 g iv.
2. Imunokompetentni bolesnici – Sekundarna sepsa ²			
Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna Terapija
predmnijevano ulazno mjesto: koža	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i>	kloksacilin 4 x 1.0-2.0 g iv. benzilpenicilin 4 x 1-2 mil. i. j. iv.	cefazolin 3 x 2.0 g iv. ili koamoksiklav 3 x 1.2 g iv. bolesnici alergični na penicilin: klindamicin 3 x 600 mg iv. ili vankomicin 2 x 1.0 g iv. ili teikoplanin 400-800 mg svakih 12 h (3 doze), zatim 1 x 400-800 mg iv.
sepsa - predmnijevano ulazno mjesto: respiratorni sustav	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>S. pyogenes</i>	benzilpenicilin 4 x 1-2 mil. i. j. iv. ili koamoksiklav 3 x 1.2 g iv. ili koamoksiklav 2-3 x 2.2 g iv.	cefuroksim 3 x 1.2 g iv.
narkomani	<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas</i>	kloksacilin 4 x 1.0-2.0 g iv. + amikacin 3 x 5 mg/kg iv.	kloksacilin 4 x 1.0-2.0 g iv. + ceftazidim 2-3 x 2.0 g iv. ili ciprofloksacin 3 x 400 mg iv.
3. Splenektomirani bolesnici			
Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna Terapija
Sepsa	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>N. meningitidis</i>	benzilpenicilin 6 x 2-4 mil. i. j. iv. ili koamoksiklav 3 x 1.2 g iv. ili 2-3 x 2.2 g iv.	ceftriakson 2 x 2.0 g iv. ili imipenem ili meropenem 2-3 x 1.0 g iv.
B) Bolnička sepsa ³			
1. Primarna sepsa			
Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna Terapija
	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>S. aureus</i> , MRSA, koagulaza negativni stafilokoki	ceftazidim 3 x 2.0 g iv. ili cefepim 3 x 2.0 g iv. ili imipenem 3 x 1.0 g iv. nakon dokaza stafilokokne infekcije: kloksacilin 4 x 2.0 g iv. ili nakon dokaza MRSA infekcije: vankomicin 2 x 1.0 g iv.	piperacilin/tazobaktam 3 x 4.5 mg iv. teikoplanin 1 x 800 mg svakih 12 h 3 x, zatim 1x 400 mg iv. ili linezolid 2 x 600 mg iv.
	<i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterobacter</i>	kombinirana terapija: ceftazidim ili cefepim 3 x 2.0 g iv. + amikacin 1 x 15 mg/kg iv. ili ceftazidim 3 x 2.0 g iv. + ciprofloksacin 2 x 400 mg iv.	imipenem ili meropenem 3 x 1.0 g iv. + amikacin 1 x 15 mg/kg iv.
teška sepsa i septični šok		također kombinirana terapija	
2. Sekundarna sepsa ⁴			
Dijagnoza	Uzročnik	Terapija izbora	Alternativna Terapija
nakon ugradnje stranih materijala	<i>S. aureus</i> , MRSA, koagulaza negativni stafilokoki, <i>P. aeruginosa</i> , enterobakterije	kloksacilin 6 x 2.0 g iv. + (ciprofloksacin 2 x 400 mg iv. ili imipenem 3 x 1.0 g iv.)	vankomicin 2 x 1.0 g iv. + (ceftazidim 3 x 2.0 g iv. ili meropenem 3 x 1.0 g iv.)
neutropenični bolesnici	MRSA, koagulaza negativni stafilokoki, <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterobacter</i>	cefepim 3 x 2.0 g iv. + amikacin ili imipenem ili meropenem 3 x 1.0 g iv. ili ciprofloksacin 2 x 400 mg iv. + amikacin 3 x 5 mg/kg iv. ili piperacilin-tazobaktam 3 x 4.5 g iv.	nakon dokaza gram-pozitivne infekcije ili neuspjeha prethodne terapije dodati: vankomicin 2 x 1.0 g iv. ili teikoplanin 400-800 mg svakih 12 h (3 doze), zatim 1 x 400-800 mg iv. 400-800 mg svakih 12 h (3 doze), zatim 1 x 400-800 mg iv.
	gljive	amfotericin B 0.6 mg/kg iv.	flukonazol ⁵ 1 x 400 mg iv./po.

¹Koamoksiklav može zamijeniti ampicilin/sulbaktam.

²Vidjeti i infekcije pojedinih organskih sustava, mogućih žarišta sepsa.

³Brinuti o lokalnoj etiologiji i osjetljivosti uzročnika.

⁴Terapiju prilagoditi patogenezu i najčešćim uzročnicima.

⁵Ako je potrebno moguće je dati veće doze flukonazola (do 1200 mg)

Tablica 6. Liječenje toksičnog šok sindroma kod odraslih

Dijagnoza	Uzročnik	Terapija Izborna	Alternativna Terapija
stafilokokni toksični šok sindrom	<i>S. aureus</i>	Kloksacilin 6 x 2.0 g iv.	cefazolin 3 x 2.0 g iv.
streptokokni toksični šok sindrom	<i>S. pyogenes</i>	benzilpenicilin 6 x 4 mil. i.j. iv. + klindamicin 3 x 900 mg iv.	ceftriakson 1-2 x 2.0 g iv. + klindamicin 3 x 900 mg iv.

¹Korisnom se pokazala primjena iv. imunoglobulina 0.5 g/kg/dan/4-5 dana.

Napomena 1. Kada bolesnik postane afebrilan tijekom 2-3 dana i ako je to moguće, parenteralnu terapiju treba zamijeniti peroralnom; ciprofloksacin 2 x 500-750 mg, ceftibuten 1 x 400 mg, cefuroksim aksetil 2 x 500 mg, koamoksiklav 3 x 625 mg, levofloksacin 1x 250-500 mg.

Napomena 2. Aminoglikozide primjenjivati u mikrofuziji tijekom 30 min.

Napomena 3. U bolesnika s bubrežnim oštećenjem i alergijskim reakcijama na vankomicin, treba ga zamijeniti teikoplaninom 1 x 400 mg iv/im. Mogućnost ambulantne primjene!

čanoj sluznici, krvarenjima iz nosa, usne šupljine, krvarenjima po koži, konjunktivama i sluznicama, ukazuje na razvoj diseminirane intravaskularne koagulacije (DIK). Najteži oblici DIK-a (*purpura fulminans*) praćeni su spomenutom slikom hemoragijske dijateze. Kasnije može doći do nekroze kože, okrajina, uške (gangrene), što može rezultirati kasnijom demarkacijom i mutilacijom ekstremiteta. DIK ne mora uvijek biti klinički manifestan, već se dijagnoza postavlja na temelju broja trombocita i tipičnih promjena u koagulogramu.

Stresni ulkusi i erozije želučane sluznice osim DIK-a posljedica su ishemičnih promjena na sluznici gastrointestinalnog trakta zbog centralizacije krvotoka. Česti su poremećaji peristaltike, koja može progredirati do paralitičkog ileusa. Nade se meteorizam i nečujna peristaltika. Nerijetko se nade retencija želučanog sadržaja.

Septički šok najteži je oblik sepse s visokom smrtnošću (oko 60%). Može biti prisutna samo hipotenzija zbog periferne vazodilatacije koja dobro reagira na primjenu intravenskih tekućina. O šoku govorimo ako i nakon primjene tekućine (500 ml u roku od dvadeset minuta) sistolički tlak ne prijeđe 90 mm Hg ili perzistira sniženje sistoličkog tlaka za >40 mm Hg u odnosu na ranije vrijednosti kod hipertoničara uz oliguriju. Naravno da su kod hipotoničara vrijednosti sistoličkog tlaka uobičajeno oko 90 mm Hg. Kod njih vrijednosti <80 mm Hg i oligurija upućuju na šok.

Dijagnoza

Septičko stanje traži temeljitu kliničku, radiološku i laboratorijsku dijagnostiku i praćenje bolesnika. U TABlici 3 prikazane su pretrage koje se moraju učiniti kod težih septičkih bolesnika. Cilj je pretraga razjašnjenje patogeneze, etiologije i težine sepse (funkcionalno stanje organskih sustava uključujući i hemodinamiku). Kod bolesnika s perzistirajućim hemodinamskim poremećajima potrebno je postavljanje plućnog aretrijskog katetera kako bi se optimalno provodilo liječenje tekućinama i simpatomimetima.

Kod septičkog bolesnika cilj je dokazati etiologiju bolesti, patogenezu, proširenost infekcije (septičke metastaze), oštećenje organskih sustava, te odrediti težinu bolesti (sepsa, teška sepsa, septički šok).

Liječenje

Osnova liječenja sepse eradikacija je infekcije (antimikrobno liječenje, kirurški zahvati), održavanje hemodinamike (tekućine, simpatomimetici) te liječenje organske disfunkcije. Modifikacija upalnog odgovora kortikosteroidima, lijekovima koji neutraliziraju djelovanje citokina/interleukina, nije se pokazala uspješnom, premda postoje određene podgrupe septičkih bolesnika kod kojih bi primjena hidrokortizona mogla koristiti.⁶

Prilikom susreta sa septičkim bolesnikom odmah treba početi intravensku primjenu tekućina. Cilj je održavanje tekućine u intravaskularnom prostoru unatoč tomu što zbog promijenjene propusnosti kapilara veći dio tekućine izlazi u intersticij. U početku liječenja primjenjuju se infuzije ubrzano (500 ml/20 minuta, prva doza). Dnevna količina tekućine određuje se prema vrijednostima krvnog tlaka, diurezi te vrijednostima centralnoga venskog tlaka ili još sigurnije plućnog arterijskog tlaka. Ako se uz nadoknadu tekućine ne postignu zadovoljavajuće vrijednosti krvnog tlaka, poseže se za primjenom simpatomimetika (noradrenalina, dopamina, dobutamina).

Antimikrobno liječenje od presudne je važnosti za ishod bolesti (TABlica 4 i 5). Kašnjenje u primjeni ispravne antimikrobne terapije s obzirom na etiologiju bolesti i lokalizaciju infekcije povisuje smrtnost.

Ciljana terapija smanjuje smrtnost bolesnika oboljelih od gram-negativnih sepsa.⁷

Odabir antibiotika temelji se na prosudbi pretpostavljene etiologije, patogeneze i poznavanju osjetljivosti pojedinih uzročnika. Nakon pristizanja mikrobioloških nalaza terapiju je potrebno prilagoditi s obzirom na aktivnost antibiotika, željene farmakokinetičke ciljeve, funkciju organskih sustava bolesnika, rizik od nuspojava te cijenu liječenja.

Liječenje diseminirane intravaskularne koagulacije zahtijeva istodobnu primjenu antitrombina ovisno o početnim vrijednostima i svježe smrznute plazme. Unatoč kontroverznim rezultatima smatra se da ima smisla davanje antitrombina III do postizanja normalnih vrijednosti. Osim čimbenika koagulacije sa svježe smrznutom plazmom daju se i inhibitori koagulacijskog sustava. Primjena heparina s ciljem sprječavanja daljnjeg nastanka mikrotromba može više štetiti nego koristiti zbog smanjenja aktivnosti antitrombina, proteina C i inhibitora aktivacije tkivnog faktora. U posljednje vrijeme korisnom se pokazala primjena rekombinantnog aktiviranog proteina C (Drotrecogin alfa), koji je prvi suportivni agens za liječenje sepse koji je pokazao statistički značajan učinak na 28-dnevnu smrtnost. Primijenjen u kontinuiranoj infuziji, rekombinantni aktivirani protein C smanjuje apsolutnu smrtnost teškog septičkog bolesnika za 6,1%. Apsolutno smanjenje smrtnosti povećava se na 13% ako je liječena populacija ograničena na bolesnike s APACHE II skorom većim od 24.⁸ Mnoga pitanja ostaju otvorena, koji su bolesnici idealni kandidati za liječenje? Potrebna su nova istraživanja i terapijske smjernice koje će odgovoriti na ta pitanja.⁹

Zaključak

Sepsa je klinički sindrom od izrazitog značenja zbog svoje složenosti, učestalosti, velike smrtnosti i brojnih izazova u liječenju. Uspriko povećanom razumijevanju složenosti patofiziologije nastanka sepse i otkrića novog, učinkovitijeg liječenja, teška sepsa i dalje ostaje uzrok značajnog morbiditeta i mortaliteta u populaciji. **M**

LITERATURA

1. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. JAMA 1995; 274:968-74.
2. Sands KE, Bates DW, Lanken PH, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, Moore R, Johnson Jr BL, Platt R for the Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group (1997). Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA 278:234-40.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA 1995; 273:117-23.
4. Blacklow NR, eds. Infectious Diseases, Philadelphia: W. B. Saunders, 1992; 544-8.
5. Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, Sprung CL. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities. JAMA 1996; 275(6):470-3.
6. Wheeler AP, Bernard GR. Treating Patients with Severe Sepsis. 340:207-14.
7. Bochud P-Y et al. Intensive Care Med 2001; 27:33-48.
8. McCoy C, Matthews SJ. Drotrecogin alfa (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis. Clin Ther 2003; 25(2):396-421.
9. Rice TW, Bernard GR. New additions to the intensive care armamentarium. Drugs Today (Barc) 2004; 40(2):157-70.